



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. JAKAVI - Audition – Extension d’indication

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à JAKAVI, dont nous avons déjà parlé, mais c’est justement pour une audition cette fois-ci. Nous allons faire entrer le laboratoire NOVARTIS. Je vous laisserai peut-être à 15 heures 30 si ce n’est pas terminé.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Compte tenu de ses liens, Madame Mallat ne peut pas assister à l’examen de ce dossier.

(Ariane Mallat quitte la séance.)

(Jean-François Duco, Gérard Socié, Annabelle Merlat-Guitard rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de NOVARTIS. Nous allons parler de JAKAVI, pour lequel nous allons avoir d’abord une présentation par notre chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons la parole pour quinze minutes précises puis nous aurons un échange de dix minutes précises.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le laboratoire NOVARTIS a sollicité une audition suite à votre avis du 14 septembre 2022 qui concernait l’inscription sur les deux listes de la spécialité JAKAVI, le ruxolitinib, dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l’hôte aiguë ou la maladie du greffon contre l’hôte chronique, qui ont une réponse inadéquate (résistants ou dépendants) aux corticostéroïdes ou à d’autres traitements systémiques.

Pour rappel, vous aviez attribué un SMR important dans l’indication de l’AMM et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique ainsi que l’absence d’ISP. Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, vous aviez placé JAKAVI comme étant un traitement de première intention chez les patients qui étaient âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l’hôte aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d’autres traitements systémiques.

Je vais laisser la parole au laboratoire.

Jean-François Duco.- Merci, Madame. Monsieur le Président, Messieurs les membres de la commission de la transparence, tout d’abord je vous remercie de nous recevoir dans le cadre de cette audition au sujet de JAKAVI dans son indication GVH, qui couvre en fait deux pathologies dont nous allons voir qu’elles sont assez différentes : la maladie du greffon contre l’hôte corticorésistante dans sa forme aiguë et la maladie du greffon contre l’hôte corticorésistante dans sa forme chronique.

Je suis Jean-François Duco, Directeur de l’accès au marché chez NOVARTIS sur la partie hématologie. Je suis accompagné du Professeur Gérard Socié, de l’hôpital Saint-Louis, et du Docteur Annabelle Merlat-Guitard, Directrice médicale hématologie chez NOVARTIS.

Comme l’a rappelé le chef de projet, dans son projet d’avis la commission nous a octroyé une amélioration du service médical rendu mineure et nous sollicitons ici dans cette commission

une amélioration du service médical modérée dans la GVH aiguë et également modérée dans la GVH chronique.

Dans cette présentation, nous allons décliner les éléments sur lesquels nous nous appuyons pour cette demande, à savoir la pertinence des critères d'évaluation des essais cliniques, la méthodologie de ces deux essais, et enfin la quantité d'effet apportée par JAKAVI par rapport à la prise en charge actuelle dans ces deux maladies.

Sans plus attendre, je laisse la parole au Professeur Gérard Socié pour la suite de la présentation.

Gérard Socié.- Bonjour à tous. Je suis Gérard Socié, je travaille à l'hôpital Saint-Louis. J'ai été impliqué dans les programmes REACH comme membre du SAB international, comme investigateur principal de REACH-2 en France. Je suis le dernier auteur du papier REACH-2 dans le New England.

Depuis une trentaine d'années, j'ai une implication importante dans les essais de phases 1, 2 et 3 que ce soit pour la GVH aiguë ou la GVH chronique, comme illustré dans ces trois essais de phase 3 très récents qui ont été publiés. La diapositive indique également mes liens d'intérêt.

Je voudrais tout d'abord insister sur le fait que la GVH aiguë et la GVH chronique sont deux pathologies différentes. Il faut bien voir que la GVH aiguë prend en charge des malades dans des secteurs de soins intensifs. Il s'agit très souvent d'interventions urgentes et il est bien connu qu'il existe une surmortalité de la GVH aiguë d'environ 20 % liée à différentes atteintes d'organes.

Il faut bien voir par contre que la GVH chronique est une pathologie ambulatoire. C'est une pathologie avant tout de consultation, avec une présentation clinique qui s'assimile beaucoup à des pathologies multisystémiques comme le lupus ou la sclérodermie, avec une atteinte de plusieurs organes et, à la différence de la GVH aiguë, il n'existe pas de surmortalité très nette entre les patients qui développent la GVH chronique et d'autres. Les objectifs des traitements délivrés doivent donc être, à notre sens, adaptés à ce contexte.

Tout d'abord, concernant l'endpoint lui-même, la mesure des taux de réponse est différente dans le temps pour la GVH aiguë comme pour la GVH chronique. Pour la GVH aiguë, de manière internationale il est reconnu que chez les patients répondeurs, le taux de réponse doit être évalué à J28. Il s'agit d'un critère qui est adapté puisqu'il répond à des critères d'urgence. Il est robuste puisqu'il s'assied sur la surmortalité des patients développant une GVH aiguë, surtout corticorésistante.

Pour la GVH chronique, on sait qu'il faut prendre son temps, qu'il est inutile d'évaluer la réponse trop tôt. Très classiquement, on l'évalue à 3 mois mais surtout à 6 mois pour voir si l'atteinte des différents organes, non seulement la peau, le tube digestif et le foie, mais aussi d'autres organes comme le poumon, la bouche, répond.

Encore une fois, il s'agit d'un endpoint évalué à 3 et 6 mois selon des consensus internationaux reconnus dans tous les essais. Il est cliniquement adapté puisqu'il évalue avant tout une

réduction importante des symptômes allégués par le patient. De plus, depuis quelques années, des critères de qualité de vie ont été recommandés, notamment par la conférence de consensus du NIH en 2014.

Les deux essais de phase 3 ont une méthodologie qui à mon sens est adaptée. Il s'agit d'essais randomisés de phase 3, multicentriques, versus meilleurs traitements disponibles. Pourquoi est-ce versus meilleurs traitements disponibles ? C'est parce qu'en fait il est hors de question, dans cette situation, de randomiser la drogue contre un placebo et que d'autre part, il n'existe pas de traitement de référence validé à la fois en GVH aiguë ou chronique dans les formes corticorésistantes.

309 patients ont été randomisés dans REACH-2 et 309 dans REACH-3. Le cross-over a été jugé indispensable pour la prise en charge de ces patients eu égard aux arguments que je viens de vous développer. Surtout, je voudrais dire qu'il s'agit là d'essais uniques, puisqu'à ma connaissance il s'agit des premiers mais surtout des seuls essais à avoir démontré une supériorité d'un traitement par rapport à la stratégie développée depuis plus de trente ans.

Je n'insisterai pas sur cette diapositive qui résume les essais publiés dans le New England. C'est simplement pour montrer que cette expérience unique montre une différence absolue de près de 23 % en termes de taux de réponse dans la GVH aiguë et idem en termes de taux de réponse à 6 mois pour la GVH chronique, avec un delta qui est à 24 % et une amélioration significative des données de qualité de vie.

Une des questions soulevées est le problème de la survie globale, encore une fois uniquement pour la GVH aiguë puisque cela ne s'applique pas du tout à la GVH chronique. Il faut tout d'abord réaliser que les décès, dans le cadre d'une GVH aiguë corticorésistante, sont avant tout liés à des problèmes infectieux, que ce déficit immunitaire est certes en partie lié aux drogues utilisées, mais aussi à un déficit immunitaire induit par la GVH aiguë elle-même.

En fait, les patients meurent avant tout de complications infectieuses ou de défaillances multiviscérales. À l'évidence, le design de l'étude, avec un cross-over, induit un facteur confondant en termes de survie générale, et j'insiste aussi sur le fait qu'il s'agit d'un critère non hiérarchisé de l'étude et qu'en aucun cas la puissance statistique des essais n'a été désignée pour montrer une différence de survie.

Le taux de réponse à J28 est un prédicteur de la mortalité puisque comme je vous l'ai dit, la survie des répondeurs est significativement supérieure à celle des non-répondeurs depuis des années. Cela avait été montré notamment dans l'étude de John Levine en 2010. L'un des critères utilisés partout dans la littérature est la survie sans échec, l'échec étant défini par le décès, la progression ou le changement de traitement.

Je laisse la parole aux gens de NOVARTIS.

Jean-François Duco.- En conclusion, tout d'abord concernant la gravité de la pathologie, dans la GVH aiguë nous sommes confrontés à une urgence clinique et les patients sont hospitalisés dans une unité intensive. Toute absence de réponse au traitement à ce stade engage le pronostic vital à court terme, d'où l'importance de la démonstration sur le critère de réponse à court terme décrit par Monsieur Socié.

Dans la GVH chronique, la situation est un peu différente. Nous sommes confrontés là à une maladie dont l'atteinte multiorganes peut générer un handicap fonctionnel dont l'impact sur la qualité de vie peut être majeur. Pour cette maladie, la démonstration de la diminution de ces symptômes est donc primordiale pour les patients. L'atteinte d'un critère de réponse à 6 mois décrit par Monsieur Socié répond donc à ce besoin.

Concernant la qualité de la démonstration, nous avons un design de ces deux essais cliniques qui apparaît clairement être le plus adapté au contexte spécifique de ces deux pathologies et de leur prise en charge. Par ailleurs, l'EMA a confirmé la conformité des données issues de ces essais. Il s'agit d'un développement que l'on peut qualifier d'adapté, de robuste et d'incroyable puisqu'il s'agit des premiers essais de phase 3 ayant démontré une supériorité dans ces pathologies.

Monsieur Soucié, voulez-vous ajouter quelque chose ?

Gérard Socié.- Je voulais juste ajouter quelque chose à cette diapositive. Il faut bien réaliser qu'à l'heure actuelle, il y a deux essais randomisés internationaux actuels, à la fois dans la GVH aiguë et la GVH chronique, et un troisième en cours d'activation. Très clairement le JAKAVI est le bras de référence. C'est vraiment devenu le traitement de référence des situations de corticorésistance à la fois dans la GVH aiguë et chronique.

Jean-François Duco.- Enfin, le troisième point est la quantité d'effet. Elle très importante, tant dans la GVH aiguë que dans la GVH chronique. Ce sont +23 points de réponse dans la GVH aiguë, ce qui constitue une augmentation de ce score de 50 %, et plus de 24 points additionnels de réponse dans la GVH chronique, ce qui constitue un doublement de ce score.

On observe également un doublement du score de qualité de vie, qui est également un critère très important notamment dans la GVH chronique. Par conséquent, compte tenu à la fois de la gravité de la pathologie, de la qualité de la démonstration et de la quantité d'effet démontrée dans ces deux essais de phase 3, nous sollicitons une amélioration du service médical rendu modérée dans la GVH aiguë et modérée également dans la GVH chronique.

Nous vous remercions pour votre écoute et nous sommes maintenant à votre disposition pour répondre à vos questions.

Pierre Cochrat, Président.- Merci beaucoup pour le respect parfait du temps et même au-delà. Il y a peut-être des questions ou des commentaires. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais savoir si, en ce qui concerne la GVH aiguë, il y avait eu des évaluations ancillaires par exemple sur l'importance de la contrainte thérapeutique en corticothérapie pour essayer d'amener de l'eau au moulin, pour savoir quel était le timing ou la cause des décès et s'il y avait un différentiel de décès infectieux, etc., pour essayer de contourner cet écueil du cross-over. C'est le premier point.

Pour la GVH chronique, il y a une différence statistiquement significative en ce qui concerne la qualité de vie. Je voulais savoir si le seuil en question était médicalement pertinent et avait été validé comme médicalement pertinent.

Gérard Socié.- Je vais peut-être aider nos collègues de NOVARTIS parce qu'il s'agit de deux points très cliniques. D'abord, sur les études ancillaires, la réponse est oui. Je suis le premier auteur d'un papier qui est en cours de review dans Blood à l'heure actuelle, qui a mesuré 38 biomarqueurs et pour lequel nous avons fait des analyses biomathématiques de l'impact des traitements montrant très clairement un impact en termes biologiques sur un certain nombre de biomarqueurs de gravité de la GVH aiguë des traitements donnés et dont du JAKAVI.

Concernant les critères de qualité de vie, le score de Lee qui est utilisé dans le papier a été développé spécifiquement pour mesurer la qualité de vie de patients atteints de GVH chronique aux États-Unis. Cela fait suite aux trois conférences de consensus de la GVH chronique auxquelles j'ai participé et cela a depuis été validé dans n'importe quelle situation thérapeutique évaluant un traitement dans la GVH chronique. Le score de Lee ne sort pas du chapeau. C'est quelque chose de totalement validé depuis des années.

Serge Kouzan, membre de la CT.- La question portait plutôt sur le seuil. Est-ce que le différentiel est médicalement pertinent ?

Gérard Socié.- Oui, très clairement, le différentiel est pertinent. Pour ceux qui ont suivi des GVH chroniques, par exemple, une des mesures du score de Lee est la limitation de l'amplitude articulaire. Un patient qui a un coude bloqué à 45 degrés, qui peut enfin de nouveau l'étendre beaucoup plus et ceci de manière objective, c'est totalement pertinent, oui.

Pierre Cochat, Président.- Etienne Lengliné ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Bonjour. Merci beaucoup pour la présentation. J'ai juste une question sur le bras comparateur, notamment de l'étude GVH aiguë, qui permettait à l'investigateur de choisir le meilleur traitement possible parmi sept ou huit traitements. Est-ce que selon vous il y en a qui manquaient ? Je crois que vous avez une revendication sur les comparateurs cliniquement pertinents. Vous considérez qu'il y en a d'autres, apparemment, alors que j'avais l'impression que les traitements proposés aux investigateurs de l'étude étaient plutôt les traitements habituellement utilisés.

Gérard Socié.- Je ne suis pas sûr de comprendre ta question, Étienne.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Est-ce que les traitements que les investigateurs avaient le droit de choisir comme comparateurs étaient les bons comparateurs ?

Gérard Socié.- Au moment du design de l'étude, cela faisait et cela fait toujours partie des traitements de seconde ligne de la GVH aiguë corticorésistante. Il n'y a rien de très neuf. Après, en fonction des pays et des investigateurs il pouvait y avoir des choix différents, mais l'investigateur choisissait le comparateur et ne pouvait pas en changer.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est juste qu'apparemment vous réclamez qu'on ajoute d'autres traitements dans les comparateurs cliniquement pertinents, dans vos observations. C'est pour cela que je me posais la question.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre, dans vos observations, vous souhaitez que soient ajoutés les traitements utilisés en vie réelle en France et ceux recommandés par les guidelines américaines en plus de ceux recommandés par le BMT, donc je pense que cela fait écho à la question de Monsieur Lengliné.

Gérard Socié.- Ce sont les mêmes. Je pense qu'il y a un problème de formulation, mais ce sont les mêmes.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- D'accord. J'ai peut-être juste une remarque. Je pense que vous avez vu les sténotypies, nous avons reconnu que c'était un traitement de première ligne dans la GVH et la valeur du médicament a été reconnue par un SMR important et une ASMR, donc il n'y a pas de problème de ce côté-là.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'avais une question concernant la survie sans événement parce que dans ce critère composite, j'étais étonnée de trouver le changement ou l'ajout d'une thérapeutique systémique dans le cadre de la GVH. Je me suis demandé s'il n'était pas relativement habituel, mais tu vas nous le dire, d'ajouter éventuellement un traitement.

Par exemple on imagine quelqu'un qui a reçu du sérum antilymphocytaire et qui dans les suites pourrait avoir besoin qu'on lui donne un traitement complémentaire immunosuppresseur. Je me demandais s'il n'y avait pas eu éventuellement plus de tendance à ajouter un deuxième traitement dans le bras « meilleur traitement disponible » par rapport au JAKAVI, ce qui à ce moment-là fait basculer la courbe.

Gérard Socié.- J'ai deux réponses à ce que tu viens de notifier. Oui, à l'évidence, un échec à un traitement en corticorésistance fait induire un deuxième traitement. Cela me semble être une évidence. Il faut quand même savoir que cette survie sans changement de traitement est exactement ce qui a mené droit dans le mur l'étude inolimomab, que j'ai publiée à la fois dans Blood et dans Blood Advances, qui fait que la drogue est morte, parce que cette survie sans changement de traitement n'a montré aucune différence entre l'ATG et l'inolimomab.

Après, concernant la suspicion — j'appellerais cela ainsi, ma chère Sylvie — qui consiste à dire « si je suis tiré dans le bras BAT, j'aurai plus facilement envie de switcher au ruxolitinib », par définition, tu switches si tu es en non-réponse ou en progression, donc elle s'applique aux deux bras, à la fois au bras ruxolitinib et au bras BAT. La méthodologie c'est Sylvie, mais la base d'un essai randomisé, c'est exactement cela. Après, quant à savoir si dans le bras ruxolitinib on peut dire qu'on a eu plus tendance à changer de traitement, je ne sais pas. C'est de la self-fulfilling prophecy, Professeur Castaigne.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je vais aller dans le même sens que Sylvie Castaigne. Oui, c'est un essai randomisé, mais Gérard il me semble que c'est un essai en ouvert, et que donc on ne peut pas contrôler ce qu'on appelle l'effet placebo, qui peut aussi être intervenu dans la mesure de la qualité de vie parce que le patient était au courant du traitement qu'il recevait.

Gérard Socié.- Je crois qu'il y a deux choses, Sylvie. La première est que la qualité de vie n'était mesurée que dans la GVH chronique parce que comme tu le sais, dans la GVH aiguë ils sont tellement malades que mesurer la qualité de vie n'avait strictement aucun intérêt.

Randomiser contre un placebo, c'est juste impossible. Tu le sais parfaitement. Dans la GVH aiguë de grade 3 corticorésistante, tu ne vas pas randomiser le ruxolitinib contre un placebo, d'où le choix des BAT. Après, comme tous les essais ouverts, mais cela n'a rien de spécial aux essais dont nous parlons, qu'il y ait le manque de puissance statistique de démonstration d'un essai randomisé contre placebo, c'est une évidence.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne parlais pas de placebo. Je disais juste qu'à partir du moment où l'essai est en ouvert, tu ne peux pas nier l'existence d'un effet placebo.

Gérard Socié.- Je ne nie pas l'effet placebo, je dis simplement qu'il n'était pas possible de le designer comme ceci. Ce qu'il faut bien voir surtout c'est que quand je faisais des cours il y a quinze ou vingt ans sur la GVH aiguë corticorésistante, on disait que la survie à 1 an était de 30 %. À l'heure actuelle, quel que soit le traitement utilisé, elle est plutôt de l'ordre de 40 % à 50 % grâce aux médicaments anti-infectieux que nous avons.

Je pense que la seule chose qu'on peut attendre, et croyez-moi je l'attends depuis un bon moment, ce sont les données de survie à long terme des essais REACH-2 et REACH-3, et surtout REACH2 puisque sur REACH-3 on ne saura rien avant cinq ou six ans, pour savoir si cette augmentation du taux de réponse, qui était le primary endpoint, se traduit par une augmentation de la survie. Voilà, on attend. Il fallait deux ans ou quatre ans au minimum de follow-up des patients pour avoir l'analyse long terme qui est prévue, si ma mémoire est bonne, dans le milieu de l'année prochaine.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ça doit expliquer cela, mon cher Gérard.

Gérard Socié.- Je ne suis pas sûr de te comprendre, mais ce n'est pas grave.

Pierre Cochat, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai une deuxième question quand même parce que j'ai été étonnée que tu mettes dans tes diapositives qu'il n'y avait pas de risque de surmortalité dans la GVH chronique. D'abord, dans vos deux dossiers, vous argumentiez sur le fait qu'il y avait un surrisque de mortalité dans la GVH aiguë et chronique. J'avais trouvé une étude rétrospective d'un centre allemand, sur 721 patients quand même, qui avait fait des statistiques entre la GVH aiguë ou chronique corticorésistante et la mortalité, et qui avait montré une corrélation, un surrisque de mortalité. Je pensais quand même que c'était délétaire.

Gérard Socié.- Le surrisque de mortalité dans la GVH chronique, on ne peut le déceler qu'entre six et dix ans post-greffe, et il est avant tout lié à deux problèmes qui sont les complications infectieuses tardives et les atteintes pulmonaires de GVH chronique. Avec le suivi que nous avons, il n'y a aucune différence. Il faut au moins six à dix ans de suivi pour voir une différence en termes de survie dans la GVH chronique.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je te l'accorde tout à fait, mais comme il y avait marqué sur l'une de tes diapositives qu'il n'y avait pas de surrisque, c'est pour cela. C'était histoire de challenger un peu.

Gérard Socié.- Je n'en attendais pas moins de toi, ma chère Sylvie.

Pierre Cochat, Président.- Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Jean-François Duco, Gérard Socié, Annabelle Merlat-Guitard quittent la séance.)

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Les échanges étaient à fleurets mouche.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- On reconnaît bien Gérard Socié. Je le connaissais bien dans l'hémoglobinurie paroxystique. Il est aussi bon dans la GVH.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'avais une question sur la direction des biais. Le fait que ce soit en ouvert conduit statistiquement à une surestimation de l'effet traitement, ce n'est pas un scoop. Par contre, êtes-vous tous d'accord pour imaginer que le fait qu'il puisse y avoir un cross-over, à l'inverse, le sous-estime, à moins d'imaginer qu'il y ait un traitement du bras contrôle qui serait supérieur à celui testé et qui aurait pu être donné dans le bras expérimental ? Êtes-vous d'accord avec cette analyse ? On ne connaît pas l'effet global de ces deux biais, mais est-ce que le cross-over ne devrait pas conduire à une sous-estimation de l'effet traitement du JAKAVI ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sur la survie, tu entends ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Non, pas sur la survie globale, malheureusement, mais sur les critères de rechute.

Pierre Cochat, Président.- Je n'arrive pas à comprendre déjà pourquoi tu penses que cela le sous-estime.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Est-ce qu'ils ne peuvent pas avoir le JAKAVI en rattrapage dans le bras contrôle ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Si.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Il y a eu un cross-over dans la GVH aiguë. Ils pouvaient avoir le cross-over à partir de J28. Dans le bras GVH chronique, ils pouvaient avoir un cross-over à partir du sixième mois. Effectivement, il y a eu 30 % et 30 % de cross-over de chaque côté à peu près.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Excusez-moi, je dis peut-être une bêtise parce qu'ils étaient comptés en échec s'ils recevaient un traitement alternatif. Je retire ma question, je suis désolé.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est cela, dans la GVH chronique. C'est ce que j'ai trouvé le plus bizarre, si tu veux.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est même pour cela qu'en ouvert, Sylvie a raison de penser que peut avoir conduit à un nombre d'événements plus important dans le bras best care. Monsieur Socié a confondu l'effet placebo et le placebo, je pense.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est très tentant parce que le JAKAVI est un traitement per os. Nous n'avions pas les détails dans le dossier de ce qu'il s'est passé quand on a décidé que le patient avait eu comme événement de changer ou d'ajouter un traitement, nous n'avons pas du tout ces données. Peut-être que je me trompe mais tu peux imaginer que le patient a déjà reçu un traitement un peu important pour sa GVH y compris chronique, une photophérèse, etc., et qu'après on a dit « tiens, on va relayer par le JAKAVI ».

Si j'étais le clinicien, j'aurais fait ce cross-over assez vite au sixième mois. Je ne sais pas ce que tu en penses, Étienne, mais je trouve que c'est tentant parce que le JAKAVI, c'est per os, c'est à la maison. Ce sont des biais, parce que l'étude est en ouvert, parce que la réponse est clinique, etc. Ce sont des biais qui ne sont pas de leur faute parce que finalement il était très difficile de faire une étude randomisée dans ce cadre, et ce sera toujours difficile d'ailleurs. Ils ont très bien fait, mais il y a des biais inhérents à l'étude, si on peut dire. Tu te dis que cela a pu jouer parce que le JAKAVI était un médicament facile à prescrire. Cela a pu jouer dans le sens du JAKAVI. C'est vrai que c'est un peu spéculaire, mais nous n'avons pas les données pour dire que non.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Pensez-vous que ces deux biais peuvent annuler la quantité de bénéfice estimée ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Non et d'ailleurs nous avons reconnu la quantité de bénéfice, puisque tout le monde était d'accord, et nous avons donné un SMR important. Concernant l'ASMR IV, c'est vrai que le terme « mineur » est désagréable mais dans la commission, je constate que l'ASMR IV, c'est quasiment la fête.

Pierre Cochat, Président.- C'est un peu vrai.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous avons écrit que c'était un traitement de première intention.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Comme cela va devenir un standard, cela va être randomisé contre d'autres choses.

Pierre Cochat, Président.- Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai une question aux Sylvie. L'un des éléments qui vous font dire de temps en temps que l'on va plus à une ASMR modérée, de niveau III, est la survie globale. Ce qu'il a essayé de faire, c'est de disqualifier le critère de survie globale. Le suivez-vous dans son analyse ou pas ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Pour la GVH aiguë, ce qui est vrai, c'est qu'au début de l'allogreffe de moelle tu as une somme de complications très importante. C'est vrai que tout

est intriqué donc il n'est pas facile de montrer une différence en survie globale. Par contre, comme il le dit, il y a eu des progrès dans la prise en charge des allogreffes, donc peut-être qu'un jour on montrera ce progrès.

Dans la GVH chronique, j'étais très étonnée d'entendre dire qu'il n'y avait pas de surmortalité parce que c'est vraiment écrit, et je pense d'ailleurs qu'ils ont dû écrire eux-mêmes dans leur texte, que ce soit pour l'accès précoce ou l'inscription, que c'était associé à une surmortalité. Maintenant, il nous dit que c'est quelque chose que l'on voit au bout de six ou sept, mais en attendant nous ne l'avons pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il dit aussi que nous allons l'avoir. Si cela ne l'intéressait pas, il ne nous aurait pas répondu que nous allions l'avoir.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, mais c'est vrai que la GVH est une maladie tellement grave qu'on n'imagine pas qu'elle ne puisse pas avoir une incidence sur la mortalité. Maintenant, c'est vrai qu'après allogreffe, les patients sont capables de mourir de tellement de choses qu'il devient difficile de dire qui a fait quoi.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste ajouter, par rapport à votre discussion actuelle, que l'EMA demande les données finales sur l'étude REACH-3 sur la survie globale et demande également la modélisation de l'impact du cross-over. Je suis en train de me dire que dans le projet d'avis actuel, vous n'avez pas forcément demandé ces données finales. Si vous les souhaitez également, nous pourrions l'ajouter.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est important. En plus cela va dans le sens de ce qu'a dit leur expert.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord, je l'ajouterai.

Pierre Cochat, Président.- Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais demander à Sylvie quelle était la proportion de patients qui sortent d'une GVH aiguë et qui progressent vers une GVH chronique et si le traitement par JAKAVI de la GVH aiguë diminue le risque de progression vers une GVH chronique.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Pour la deuxième question, je n'ai pas vu de données là-dessus dans l'essai. C'est-à-dire que je n'ai pas vu qu'ils disaient que ceux qui avaient bénéficié de JAKAVI avaient eu moins de GVH chroniques, à moins que le chef de projet ne dise le contraire.

Pour la première question, je pense que ce sont environ 10 % des patients qui passent de la GVH aiguë à la GVH chronique. Étienne va le dire.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En fait, le fait d'avoir eu une GVH aiguë est le principal facteur de risque de développer ultérieurement une GVH chronique, en sachant qu'encore une fois ce sont vraiment deux maladies différentes avec une physiopathologie différente.

C'est sûr que les patients qui ont eu une GVH aiguë ont plus de risque de développer ensuite une GVH chronique.

Nous votons ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, nous allons voter.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Globalement, il me semble que les éléments qui ont été abordés avaient quand même été discutés lors de l'examen initial du dossier. Je ne crois pas qu'il y ait eu vraiment un éclairage très différent de ce que nous avons discuté.

Pierre Cochat, Président.- Non, je suis d'accord. Ils nous questionnaient sur les CCP aussi et je pense qu'il n'y a pas de modification envisagée non plus.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- J'ai posé la question justement pour savoir s'ils pensaient qu'en fait il y en avait plus.

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons voter sur le maintien ou non. Jean-Christophe, très vite ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je réagissais à la remarque de Sylvie Castaigne. Le fait de mettre une ASMR IV en indiquant « mineure » entre parenthèses est très minorant, et peut-être qu'il faudrait trouver un autre terme parce que nous allons avoir des réactions par rapport à ce terme de « mineur ».

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ce sont les termes de la loi, donc il va être difficile de les changer à notre niveau, mais nous le ferons remonter.

Pierre Cochat, Président.- Dans l'absolu, c'est vrai. Je me le dis moins qu'avant, mais au début, je me le suis dit très souvent.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est difficile quand on a cinq échelons.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce qui nous intéresse, c'est le chiffre et ils savent ce que cela veut dire.

Pierre Cochat, Président.- Absolument. D'ailleurs, même les industriels, quand ils en parlent, parlent du chiffre.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons voter sur le maintien ou non de l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour le maintien de l'avis.